

## Alfa-PHP

### 1. Namn, CAS-nr

*IUPAC:* 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one

*Kemiska namn:* 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-on

*Kortnamn:* alfa-PHP

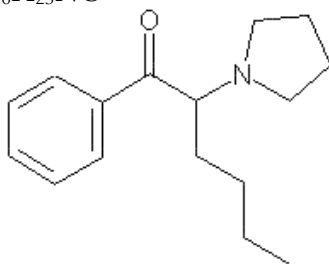
*CAS:* 13415-86-6

*Övriga namn:* PV-7,  $\alpha$ -Pyrrolidinohexanofenone, 2-(1-pyrrolidinyl)-hexanofenone

(EMCDDA, 2018; NFC, 2018; Scifinder, 2018; TVL, 2018)

### 2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

*Summaformel:* C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO



*Grupptillhörighet:* Syntetiska kationer

*Strukturlika substanser:* 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on (alfa-PPP), 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (alfa-PBP), 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on (alfa-PVP), pyrovaleron samt 3,4-metylendioxypyrovaleron (MDPV) som sedan tidigare är reglerade som narkotika. Alfa-PVP, pyrovaleron och MDPV är internationellt reglerade enligt 1971 års psykotropkonvention. Substansen alfa-PHP är en högre homolog av narkotikareglerade alfa-PPP, alfa-PBP och alfa-PVP. Alfa-PHP har samma molekylformel som den narkotikareglerade substansen pyrovaleron, som är en strukturisomer. Istället för att ha en metylsubstituent i fenylringen såsom pyrovaleron, har alfa-PHP till skillnad från pyrovaleron ytterligare en metylgrupp i sin alkylkedja. Alfa-PHP och MDPV skiljer sig genom att den förstnämnda har en butylkedja medan den sistnämnda har en propylkedja samt är 3,4-metylendioxisubstituerad.

(EMCDDA, 2018; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:1586)*; Läkemedelsverket, 2018; Scifinder, 2018)

### 3. Fysikaliska data

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. Substansen alfa-PHP har identifierats i pulver, tabletter och växtmaterial. Substansen har även identifierats i vätskor.

*Molekylvikt (g/mol):* 245,36

*Kokpunkt (°C):* 128-129

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,018±0,06 (beräknad)

*Föroreningar/blandningar:*

(EMCDDA, 2018; NFC, 2018; Scifinder, 2018; TVL, 2018)

### 4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska kationer finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen. Alfa-PHP kan framställas med 1-fenyl-2-bromohexanon och pyrrolidin som utgångsmaterial (EMCDDA, 2018; Seeger, 1967).

## 5. Verkningsmekanismer, effekter

### *a) Substansspecifika*

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter avseende substansen alfa-PHP.

- En *in vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana dopamin-, serotonin- och noradrenalintransportörer (hDAT, hSERT och hNET) jämförde syntetiska katinoners affinitet och potensgrad. Substanserna av typen alfa-pyrrolidinofenonderivat hade den högsta affiniteten för hDAT och hNET och var relativt selektiva för hDAT. Affiniteten för hDAT ökade med kolkedjans längd ( $K_i$  i  $\mu\text{M}$ ): metyl, alfa-PPP (1,29); etyl, alfa-PBP (0,145); propyl, alfa-PVP (0,0222); butyl, alfa-PHP (0,016) och pentyl, alfa-PEP (0,0148). Samtliga alfa-pyrrolidinofenonderivat inklusive alfa-PHP var mer potenta vid hDAT än vid hSERT vilket kan innebära att substanserna har stimulerande egenskaper och därmed finns en risk för missbruk och beroende (Eshleman et al., 2017).
- En *in vivo*-studie på möss studerade den lokomotoriska aktiviteten efter administrering av syntetiska katinoner, inklusive alfa-PHP. Två av de undersökta substanserna, alfa-PHP och alfa-PVT, gav upphov till mycket långvariga stimulerande effekter (5-8 h). Samma studie utförde diskrimineringsförsök genom att råttor tränades att diskriminera antingen kokain eller metamfetamin. Samtliga undersökta katinoner substituerades metamfetamin fullständigt och alfa-PHP substituerade kokain fullständigt i likhet med de narkotikareglerade substanserna alfa-PPP och etylon. Sammantaget konkluderas utifrån studieresultaten att de undersökta substanserna kan brukas för sina stimulerande effekter och har potential för missbruk (Gatch et al., 2017).

Det finns en fallrapport som beskriver intoxication med alfa-PHP. En 39-årig man fördes till akutsjukvården efter att mannen plötsligt började avyttra oartikulerade ord och demonstrerade ett obegripligt beteende i sitt hem. Vid ankomst till sjukhus led mannen av oro, rädsla och rastlöshet. Vidare noterades psykotiska symtom såsom hallucinationer och vanföreställningar, ett tillstånd som förbättrades dag tre av sjukhusvistelsen. Den toxikologiska analysen påvisade intag av alfa-PHP. Artikelförfattarna bedömde att symtomen verkade överstämna med de farmakologiska verkningsmekanismerna, såsom hämmandet av monoamintransportörer och ökade nivåer av bl.a. dopamin och serotonin i hjärnan (Fujita et al., 2018). Substansen alfa-PHP säljs via webbshoppar. Användare som brukat alfa-PHP har rapporterat om att upprepade intag och att substansen har beroendeframkallande egenskaper. Vidare har användare rapporterat att alfa-PHP ger känslor av eufori, stimulerande effekter, ökad energi, insomni och hallucinationer. Effekterna liknar de för MDPV och alfa-PVP. alfa-PHP anses mycket mer euforisk än 3,4-MDPHP (Adamowicz & Hydzyk, 2018; Drogforum, 2018; EMCDDA, 2018).

### *b) Gruppsspecifika*

Syntetiska katinoner av den typen alfa-pyrrolidinofenonderivat som substansen alfa-PHP tillhör är relaterade till prolintan och pyrovaleron. Prolintan och pyrovaleron utvecklades på 1950- och 1960-talet och verkar genom att hämma återupptaget dopamin och noradrenalin (Zaitsu, K,

Katagi .M, Tatsuno. M, Tsuchihashi. H, & Ishii. A, 2013). Pyrovaleron utvärderades först som ett terapeutiskt läkemedel men kom sedan att regleras efter rapporter om intravenöst beroende (Sauer, Hoffmann, Schimmel, & Peters, 2011). Alfa-pyrrolidinofenonderivat har konstaterats vara potenta centralstimulerande droger eftersom dopamin ökar extracellulärt i hjärnan när återupptaget av dopamin och noradrenalin i neuronerna hämmas (Baumann et al., 2017; Namera et al., 2013).

## 6. Dokumenterad förekomst

### a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2014	2015	2016	2017	2018 (till november)
Nationellt forensiskt centrum	117 (95 pulver, 14 tabletter, 6 vätskor, 2 växtmaterial)	52 (31 pulver, 13 tabletter, 8 vätskor)	1 (tablett)	22 (pulver)	27 (pulver)
Tullverkets laboratorium	8 (pulver)	14 (12 pulver, 1 vätska, 1 tablett)	13 (12 pulver, 1 tablett)	12 (pulver)	42 (41 pulver, 1 tablett)
Rättsmedicinalverket	15 (12 urin + 3 blod varav 2 femoral blod)	6 (4 urin + 2 blod varav 1 femoral blod)	24 (12 urin + 12 blod)	109 (86 urin + 23 blod varav 12 femoral blod)	13 (3 femoral blod, övriga blod eller urin)
Giftinformationscentralen	25 (23 sjukhus)	8 (8 sjukhus)	4 (sjukhus)	6 (5 sjukhus)	1 (sjukhus)

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt Förstörelagen 13 § lag (2011:111). Ett flertal beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

Identifierad i Sverige första gången i juli år 2014 genom beslag av pulver. (GIC, 2018; NFC, 2018; RMV, 2018; TVL, 2018)

### b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i mars 2014 hos EMCDDA. Har identifierats i Sverige, Polen och Norge under 2014, i Sverige, Rumänien, Italien, Ungern, Slovenien och Tyskland under 2015, i Sverige, Tjeckiska Republiken och Nederländerna under 2016, i Sverige och Storbritannien under 2017, i Sverige och Danmark under 2018. En identifiering var från ett provköp, övriga från beslag. (EMCDDA, 2018)

### c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Formellt noterad 2014 hos UNODC. Har identifierats i Japan och Kanada under 2014, i USA och Kina under 2015, i Kazakstan och USA under 2016, i Kanada och USA under 2017, i USA under 2018.

(UNODC, 2018)

*d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

Ingen medicinsk användning är känd men användning kan förekomma inom farmakologisk forskning.

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Substansen alfa-PHP har identifierats i pulver, tabletter, växtmaterial samt i vätskor (EMCDDA, 2018; Klavž, Gorenjak, & Marinšek, 2016; NFC, 2018; TVL, 2018).

Försäljning av pulver upp till 10 g kan ske genom webbshoppar (Webbshop).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av alfa-PHP i doser omkring 1-40 mg med varierade administreringsätt. Alfa-pyrrolidinofenonderivat inklusive alfa-PHP och 3,4-MDPHP har rapporterats intas genom olika administreringsätt; insufflation (genom "snortning") eller inhalation (genom förångning, rökning tillsammans med tobak eller e-cigarett), peroralt, intravenöst och rektalt. Intag av upprepade doser förekommer (Adamowicz & Hydzik, 2018; Drogforum, 2018).

Missbruksdosen för en ej tillvagd brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

Syntetiska cannabinoider och syntetiska katinoner (Beck et al. 2018, Klavž et al., 2016).

9. Hälsorisker

*a) Substansspecifika*

Giftinformationscentralen har sammanlagt rapporterat om 44 fall med alfa-PHP, varav 41 sjukvårdsfall. Följande kliniska symtom har rapporterats: mydriasis, ryckningar, motorisk oro, ångest, oro, agitation, hallucinationer, svettningar, hög puls, högt blodtryck och kräkningar (GIC, 2018). Ett av intoxicationsfallen har bekräftats analytiskt. Där upplevde patienten symtom som andningssvårigheter, hjärtklappning, käkmuskelkramper 1 h efter intag av alfa-PHP. Patientens kliniska symtom var mydriasis, parestesier samt respiratorisk alkalos (Beck et al, 2018).

En fallrapport beskriver symtom som oro, rastlöshet, hallucinationer där symtomen var långdragna. Medvetlös finns beskrivet vid ett suicidförsök där alfa-PHP och syntetiska cannabinoider påvisades i maginnehållet (Fujita et al., 2018, Klavž et al., 2016).

En fallrapport beskriver fosterdöd kopplat till alfa-PHP och 3,4-MDPHP. En 21-årig kvinna, i vecka 36 av graviditeten, började må dåligt och kräktes. En timme senare var hon medvetlös. När ambulansen anlände var kvinnan vid medvetande men motorisk orolig. Under graviditeten hade kvinnan druckit alkohol och rökt tobak. Fostret var dödfött och dödsorsaken bedömdes vara orsakat av syrebrist. Utifrån fostrets ålder och avsaknad av fosterskador antogs att fostret skulle ha kunnat överleva utanför moderns kropp. Både modern och fostret var positiv för 3,4-MDPHP och alfa-PHP (inga fynd av andra droger inklusive alkohol, klassiska droger eller omkring 200 olika nya psykoaktiva substanser som screenades). 3,4-MDPHP och alfa-PHP kan passera från modern till fostret och därmed kan fosterdöden vara associerat med substansbruket (Adamowicz & Hydzik, 2018).

Alfa-PHP och pentedron var de vanligaste katinonderivatet som identifierades i en ungersk analys av innehållet i sprutor från personer som injicerar droger (Peterfi et al., 2018).

Användare har rapporterat att effekterna av alfa-PHP kommer efter omkring 10-30 minuter samt att de starkaste effekter börjar efter 20-45 minuter.

Durationen varierar mellan 2-5 h där de stimulerande effekterna kan vara under många timmar (Adamowicz & Hydzik, 2018). Användare har rapporterat att alfa-PHP ger känslor av eufori, stimulerande effekter, ökad energi, insomni, hallucinationer, att effekterna liknar de för MDPV och alfa-PVP. Alfa-PHP uppges vara mycket mer euforisk än 3,4-MDPHP (Adamowicz & Hydzik, 2018; Drogforum, 2018).

#### *b) Gruppsspecifika*

Precis som andra syntetiska katinoner och amfetaminer kan bruk av alfa-pyrrolidinofenonderivat ge allvarliga förgiftningar och bieffekter med behov av intensivvård. Även dödsfall finns rapporterade. Typiska symtom vid akut förgiftning kan vara både neurologiska (agitation, paranoia, hallucinationer och psykos) och perifera (hypertermi, hypertension, takykardi, hyponatremi och illamående). Alfa-pyrrolidinofenonderivat anses ha beroendepotential som kan leda till missbruk (Baumann et al., 2017; Wojcieszak, Andrzejczak, Wojtas, Gofembowska, & Zawilska, 2018). Injektionsmissbruk förekommer som kan öka risken för transmission av virus som hepatit C och HIV (Peterfi et al., 2018).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen alfa-PHP kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av syntetiska katinoner förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till syntetiska katinoners potential för beroende och missbruk (NADiS, 2018).

#### 10. Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av alfa-PHP befaras trots förbud enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor.

#### 11. Nuvarande kontrollstatus

Reglerad som hälsofarlig vara i Sverige sedan 2015-01-16 (*Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. 2018:1587)*).

Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention. Reglerad i Japan, Kina, Polen, Frankrike, Finland, Estland och Tjeckiska Republiken (EMCDDA, 2018).

#### 12. Övrig information

-

#### 13. Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-on förklaras som narkotika:

- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har euforiska effekter eller beroendeframkallande egenskaper.

- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att

1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-on *med kortnamn* alfa-PHP förs upp på Förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

#### 14. Notifiera EU-kommissionen

Risken för att produkter styrs över till den oreglerade svenska marknaden samt den snabba spridningen via etablerade kanaler gör att det är angeläget att agera med snabbhet. Brådskande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör återopas.

#### 15. Referenser

Adamowicz, P., & Hydzik, P. (2018). Fetal death associated with the use of 3,4-MDPHP and  $\alpha$ -PHP. *Clin. Toxicol.*, Ahead of Print.

doi:10.1080/15563650.2018.1502443

Baumann, M. H., Bukhari, M. O., Lehner, K. R., Anizan, S., Rice, K. C., Concheiro, M., & Huestis, M. A. (2017). Neuropharmacology of 3, 4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV), Its Metabolites, and Related Analogs. *Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS) The Science Behind the Headlines*, 93-117.

Beck, O., Bäckberg, M., Signell, P., & Helander, A. (2018). Intoxications in the STRIDA project involving a panorama of psychostimulant pyrovalerone derivatives, MDPV copycats. *Clin. Toxicol.*, 56(4), 256-263.

doi:10.1080/15563650.2017.1370097

Drogforum (2018).

EMCDDA. (2018). The European information system and database on new drugs. <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>

Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., Reed, J. F., Kim, S. O., Swanson, T., Johnson, R. A., & Janowsky, A. (2017). Structure-Activity Relationships of Substituted Cathinones, with Transporter Binding, Uptake, and Release. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 360(1), 33-47.

Fujita, Y., Kikuchi, S., Onodera, M., Fujino, Y., Inoue, Y., Fujita, Y., . . .

Kamijo, Y. (2018). Toxicokinetics of the Synthetic Cathinone  $\alpha$ -Pyrrolidinohexanophenone. *J Anal Toxicol*, 42(1), e1-e5.

*Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:1586).*

Retrieved from [http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika\\_sfs-1992-1554](http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554).

*Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m.*

*2018:1587).* Retrieved from [http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-199958-om-forbud-mot-vissa\\_sfs-1999-58](http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-199958-om-forbud-mot-vissa_sfs-1999-58).

Gatch, M. B., Dolan, S. B., & Forster, M. J. (2017). Locomotor activity and discriminative stimulus effects of a novel series of synthetic cathinone analogs in mice and rats. *Psychopharmacology (Heidelberg, Ger.)*, 234(8), 1237-1245. doi:10.1007/s00213-017-4562-4

GIC. (2018). Giftinformationscentralen

Klavž, J., Gorenjak, M., & Marinšek, M. (2016). Suicide attempt with a mix of synthetic cannabinoids and synthetic cathinones: Case report of non-fatal

intoxication with AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, alpha-PHP, alpha-PVP and 4-CMC. *Forensic Sci Int*, 265, 121-124.

Läkemedelsverket. (2018). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Retrieved from [https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS\\_2011-10.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf).

NADiS. (2018). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.

Namera, A., Konuma, K., Saito, T., Ota, S., Oikawa, H., Miyazaki, S., . . . Nagao, M. (2013). Simple segmental hair analysis for alpha-pyrrolidinophenone-type designer drugs by MonoSpin extraction for evaluation of abuse history. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 942-943, 15-20. doi:10.1016/j.jchromb.2013.10.021

NFC. (2018). Nationellt forensiskt centrum

Peterfi, A., Csorba, J., Figezki, T., Kiss, J., Medgyesi-Frank, K., Posta, J., & Gyarmathy, V. A. (2018). Drug residues in syringes and other injecting paraphernalia in Hungary. *Drug Test. Anal.*, 10(2), 357-364. doi:10.1002/dta.2217

RMV. (2018). Rättsmedicinalverket

Sauer, C., Hoffmann, K., Schimmel, U., & Peters, F. T. (2011). Acute poisoning involving the pyrrolidinophenone-type designer drug 4'-methyl-alpha-pyrrolidinohexanophenone (MPHP). *Forensic Sci Int*, 208(1-3), e20-25. doi:10.1016/j.forsciint.2011.02.026

Scifinder. (2018). Scifinder. Retrieved 2014 <https://scifinder.cas.org>

Seeger, E. (1967). Germany Patent No. United States Patent Office: U. S. P. Office.

TVL. (2018). Tullverkets laboratorium.

UNODC. (2018). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances Retrieved from <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn>

Webbshop (2018).

Wojcieszak, J., Andrzejczak, D., Wojtas, A., Gołombiowska, K., & Zawilska, J. B. (2018). Effects of the new generation  $\alpha$ -pyrrolidinophenones on spontaneous locomotor activities in mice, and on extracellular dopamine and serotonin levels in the mouse striatum. *Forensic Toxicology*. doi:10.1007/s11419-018-0409-x

Zaitso, K., Katagi, M., Tatsuno, M., Tsuchihashi, H., & Ishii, A. (2013). Recently abused synthetic cathinones,  $\alpha$ -pyrrolidinophenone derivatives: a review of their pharmacology, acute toxicity, and metabolism. *Forensic Toxicology*, 32, 1-8. doi:10.1007/s11419-013-0218-1